

唑来膦酸联合地塞米松对多发性骨髓瘤患者血钙、磷、TRACP-5b 水平的影响

何 至

(监利县人民医院骨科 湖北监利 433300)

【摘要】目的 探讨唑来膦酸联合地塞米松对多发性骨髓瘤患者血钙、磷、TRACP-5b水平的影响。方法 选取2018年6月-2020年6月我院收治的多发性骨髓瘤患者76例,随机数字表法分为两组,对照组应用地塞米松治疗,研究组应用唑来膦酸联合地塞米松治疗。比较两组临床效果、免疫因子、血清调节因子、血清P、Ca水平、免疫细胞。结果 研究组总有效率高于对照组($P < 0.05$);研究组IL-17、IL-6、TGF- β 水平低于对照组($P < 0.05$);研究组TRACP-5b、RANKL、DDK1、血清P、Ca水平低于对照组($P < 0.05$),ALP高于对照组($P < 0.05$);研究组CD8⁺低于对照组($P < 0.05$),CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺高于对照组($P < 0.05$)。结论 对多发性骨髓瘤患者治疗过程当中,唑来膦酸联合地塞米松可有效改善患者血钙、磷、TRACP-5b水平,临床上应当进一步推广应用。

【关键词】唑来膦酸;地塞米松;多发性骨髓瘤;血钙;磷;TRACP-5b水平

Effect of zoledronic acid plus dexamethasone on serum calcium, phosphorus, and TRACP-5b levels in patients with multiple myeloma

He Zhi

(Jianli County People's Hospital, Hubei Jianli 433300)

[Abstract] Objective To investigate the effect of zoledronic acid and dexamethasone on blood calcium, phosphorus and TRACP-5b levels in patients with multiple myeloma. Methods 76 patients with multiple myeloma admitted to our hospital from June 2018 to June 2020 were selected and divided into two groups. The control group was treated with dexamethasone, and the study group received zoledronic acid combined with dexamethasone. Clinical effects, immune factors, serum regulators, serum P, Ca levels, and immune cells were compared between the two groups. Results The total response rate was higher than study group ($P < 0.05$); IL-17, IL-6 and TGF- β were lower ($P < 0.05$); TRACP-5b, RANKL, DDK 1, serum P and Ca ($P < 0.05$), ALP ($P < 0.05$); CD8⁺ than study group ($P < 0.05$), CD4⁺ / CD8⁺ and CD4⁺ ($P < 0.05$). Conclusion In the course of the treatment of patients with multiple myeloma, zoledronic acid combined with dexamethasone can effectively improve the blood levels of calcium, phosphorus and TRACP-5b in the patients, which should be further applied in clinical practice.

[Key words] Zoledronic acid; dexamethasone; multiple myeloma; blood calcium; phosphorus; TRACP-5b level

随着我国人口老龄化的严重,近几年来多发性骨髓瘤发病的概率不断上升,这是因为较多患者伴有冠心病、肺部感染、心肌梗死、肾功能不全等疾病,所以出现漏诊、误诊现象^[1]。在血液系统中多发性骨髓瘤属于三大恶性肿瘤中的一种,主要特征为单克隆浆细胞大量增生,患者的身体中浆细胞会有克隆性异常增生,产生疾病的患者大多为中老年人,年龄大约在50-60左右,对于患者的身体有严重的危害性^[2]。目前治疗多发性骨髓瘤主要方法为化疗,临床中使用左旋苯丙氨酸氮芥、地塞米松、长春新碱等药物治疗较多,但是这种方法完全缓解患者的概率较低,所以患者生存期改善会受到限制,同时产生严重的不良反应^[3]。在本次研究中,

对多发性骨髓瘤患者实施唑来膦酸联合地塞米松治疗,了解血钙、磷、TRACP-5b水平影响,如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年6月-2020年6月我院收治的多发性骨髓瘤患者76例,随机数字表法分为两组,纳入标准:①所有患者均符合《中国多发性骨髓瘤诊断指南》的标准;②生存时间超过1个月;③卡氏评分超过70分;④患者没有发生严重的感染;⑤对于本次研究所使用的药物没有禁忌证;⑥

肾、肝、心等没有严重的器质性病变；⑦所有患者均知晓本次研究，并签署同意书表示自愿参与。排除标准：①患有其他慢性肾脏病，例如：慢性肾小球肾炎疾病史；②对于本次研究所使用的药物不耐受或者过敏；③合并较为严重的凝血功能、肝肾功能障碍的患者；④合并糖尿病等疾病；⑤较为严重免疫系统疾病；⑥感染性疾病。对照组 38 例，男 20 例，女 18 例，年龄 46-78 岁，平均 (61.4 ± 2.8) 岁；复发难治的患者 3 例，初治患者 35 例；根据 Durie-Salmon 分期：III 期 32 例，II 期 3 例，I 期 3 例；IgA 型 9 例，IgG 型 16 例，不分泌型 2 例，轻链型 11 例；研究组 38 例，男 22 例，女 16 例，年龄 48-80 岁，平均 (61.9 ± 2.6) 岁；复发难治的患者 4 例，初治患者 34 例；根据 Durie-Salmon 分期：III 期 30 例，II 期 4 例，I 期 4 例；IgA 型 10 例，IgG 型 15 例，不分泌型 3 例，轻链型 10 例。资料具有可比性 (P > 0.05)，同时经过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 对照组：地塞米松 (国药准字 H51020723，成都天台山制药有限公司)，静脉滴注，1 次/d，20mg/次，3 周是一个疗程，连续治疗 2 个疗程。

1.2.2 研究组：在对照组的基础上使用唑来膦酸 (国药准字 H20113138，正大天晴药业集团股份有限公司)，在 5mg 的剂量中加入 0.6% 的氯化钠溶液 100ml，应用静脉滴注的方式进行治疗，时间为 15min，完成治疗后需要应用 1000ml 药物实施水化处理，1 次/月，连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标

(1) 比较两组临床效果。对疗效评估选择的是《血液病诊断及治疗标准》，进展 (PD)：血清 M 蛋白降低低于 25%，临床症状并没有任何变化。部分缓解 (PR)：血清 M 蛋白降低超过或者等于 50%，症状有明显的改善。完全缓解 (CR)：骨髓中的浆细胞低于 5%，症状完全消失。疾病稳定 (NC)：血清 M 蛋白降低超过或者等于 25%，症状具有明显的好转。总有效率 = (CR + PR + NC) / 总例数 × 100%。

(2) 比较两组免疫因子。对 IL-17、IL-6、转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β) 的测定选择的是双抗夹心酶联免疫法，清晨患者保持空腹状态下采取 5mL 静脉血，离心 6min 转速为 3000r/min，将血清分离，试剂盒由

上海恒远生物科技有限公司提供。

(3) 比较两组血清调节因子、血清 P、Ca 水平。抗酒石酸酸性磷酸酶 (Tartrate resistant acid phosphatase-5b, TRACP-5b)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、核因子-κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL)、重组人 Dickkopf 相关蛋白 1 (Recombinant human dickkopf-related protein 1, DKK-1) 水平测定使用的是酶联免疫吸附法。血清磷 (P)、血清钙 (Ca) 测定选择的是流式细胞仪。

(4) 比较两组免疫细胞。对 CD8⁺、CD4⁺ 水平检测使用的是贝克曼 CytoFLEX 流式细胞仪，同时计算 CD4⁺/CD8⁺ 的比值。

1.4 统计学方法

数据应用 SPSS18.0 进行分析，其中计数进行 X² (%) 检验，计量进行 t 检测 ($\bar{x} \pm s$) 检验，P < 0.05 提示有显著差异。

2 结果

2.1 两组临床效果对比

研究组总有效率高于对照组 (P < 0.05)，见表 1。

表 1 两组临床效果对比 (例, %)

| 组别 | 例数 | PD | NC | PR | CR | 有效率 |
|----------------|----|----------|----------|-----------|-----------|--------|
| 对照组 | 38 | 8 (21.1) | 7 (18.4) | 10 (26.3) | 13 (34.2) | 78.9% |
| 研究组 | 38 | 3 (7.9) | 9 (23.7) | 11 (28.9) | 15 (39.5) | 92.1% |
| X ² | / | / | / | / | / | 6.121 |
| P | / | / | / | / | / | < 0.05 |

2.2 两组免疫因子对比

研究组 IL-17、IL-6、TGF-β 水平低于对照组 (P < 0.05)，见表 2。

2.3 两组血清调节因子、血清 P、Ca 水平对比

研究组 TRACP-5b、RANKL、DDK1、血清 P、Ca 水平低于对照组 (P < 0.05)，ALP 高于对照组 (P < 0.05)，见表 3。

2.4 两组免疫细胞对比

研究组 CD8⁺ 低于对照组 (P < 0.05)，CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺ 高于对照组 (P < 0.05)，见表 4。

表 2 两组免疫因子对比 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | IL-17 | | IL-6 | | TGF-β | |
|-----|----|----------------|----------------|----------------|---------------|-------------|-------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 38 | 186.52 ± 23.58 | 153.21 ± 18.52 | 151.23 ± 12.37 | 106.27 ± 9.32 | 3.23 ± 0.93 | 2.02 ± 0.63 |
| 研究组 | 38 | 187.65 ± 22.86 | 103.03 ± 14.48 | 149.32 ± 11.33 | 78.82 ± 7.32 | 3.37 ± 0.87 | 1.54 ± 0.53 |
| T 值 | / | 1.317 | 11.221 | 1.428 | 12.038 | 1.367 | 13.076 |
| P | / | > 0.05 | < 0.05 | > 0.05 | < 0.05 | > 0.05 | < 0.05 |

表3 两组血清调节因子、血清P、Ca水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | TRACP-5b (U/L) | | RANKL (pmol/L) | | ALP (U/L) | |
|-----|----|----------------|-------------|----------------|-------------|---------------|----------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 38 | 4.47 ± 0.52 | 3.41 ± 0.31 | 1.83 ± 0.37 | 1.33 ± 0.26 | 74.41 ± 10.42 | 90.57 ± 29.66 |
| 研究组 | 38 | 4.51 ± 0.51 | 2.18 ± 0.22 | 1.86 ± 0.41 | 0.91 ± 0.12 | 74.42 ± 10.47 | 136.08 ± 41.33 |
| T 值 | / | 1.097 | 12.154 | 1.678 | 13.101 | 1.902 | 14.012 |
| P | / | > 0.05 | < 0.05 | > 0.05 | < 0.05 | > 0.05 | < 0.05 |

 续表3 两组血清调节因子、血清P、Ca水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | DDK1 (μg/L) | | 血清 P (mmol/L) | | 血清 Ca (mmol/L) | |
|-----|----|--------------|--------------|---------------|-------------|----------------|-------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 38 | 19.52 ± 4.78 | 13.56 ± 2.09 | 1.71 ± 0.37 | 1.43 ± 0.22 | 2.38 ± 0.16 | 2.02 ± 0.13 |
| 研究组 | 38 | 19.52 ± 4.83 | 9.66 ± 1.28 | 1.72 ± 0.35 | 1.22 ± 0.18 | 2.41 ± 0.19 | 1.86 ± 0.12 |
| T 值 | / | 1.727 | 15.017 | 1.063 | 16.106 | 1.382 | 17.222 |
| P | / | > 0.05 | < 0.05 | > 0.05 | < 0.05 | > 0.05 | < 0.05 |

 表4 两组免疫细胞对比 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | | CD8 ⁺ (%) | | CD4 ⁺ (%) | |
|-----|----|------------------------------------|-------------|----------------------|--------------|----------------------|--------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 38 | 1.03 ± 0.22 | 1.17 ± 0.23 | 37.13 ± 4.21 | 34.78 ± 4.68 | 38.26 ± 5.64 | 40.42 ± 4.62 |
| 研究组 | 38 | 1.06 ± 0.20 | 1.52 ± 0.34 | 36.85 ± 4.26 | 30.19 ± 3.78 | 38.08 ± 5.52 | 44.08 ± 6.96 |
| T 值 | / | 1.528 | 11.066 | 1.472 | 12.026 | 1.273 | 13.013 |
| P | / | > 0.05 | < 0.05 | > 0.05 | < 0.05 | > 0.05 | < 0.05 |

3 讨论

多发性骨髓瘤属于恶性肿瘤的一种,患者生存时间较低^[4]。此疾病发病机制目前在临床中并没有明确指出,加上自身会有排斥反应,所以较多患者不会完全治愈,对于患者的生存期以及身体健康均有严重的危害性^[5]。所以在临床治疗中需要控制病情发展^[6]。临床中对多发性骨髓瘤治疗主要方向为化疗,但是严重限制延长的生存期^[7]。

地塞米松具有抗休克、抗过敏、抗炎的效果,属于肾上腺皮质激素类的一种药物,一般用于自身免疫性疾病中^[8]。

唑来磷酸作为第三代双磷酸盐类药物,可以直接抑制破骨细胞的成熟分化,还可以抑制破骨细胞聚集到骨表面^[9]。目前为止药理活性比较强,不仅可以减少病理性骨折的发生还可以减少疼痛感^[10]。唑来磷酸药理作用主要表现为:①提高磷和尿钙的排泄,帮助恢复高钙血症正常。②抑制白介素、肿瘤坏死因子等破骨细胞的活化因子^[11]。③抑制肿瘤中血管生长,诱导破骨细胞凋亡,影响肿瘤细胞进一步的生长。经过以上的机制我们可以认为,唑来磷酸可以阻止骨骼进一步的病变发展,抑制骨质重吸收^[12]。在英国骨髓瘤论坛指南中认为,多发性骨髓瘤如果被确诊后不管是否出现溶骨病变,

都应该长时间接受双磷酸盐治疗,直到自身的骨骼疾病有明显的改善^[13]。除此之外,可以发挥抗血管因子的活性,降低循环血中 MMP-2、VEGF、hFGF 的水平,更好的发挥出抗血管因子活性。抑制乳酸和前列腺素,可以减少细胞因子 TNFα 和 IL-6 的和呈,缓解骨痛。避免肿瘤细胞出现凋亡,联合其他抗肿瘤的药物治疗一起使用效果更加的明显。

多发性骨髓瘤的病情和免疫抑制因子的表达水平也有一定的关系。TGF-β 属于调节性 T 细胞和癌细胞共同分泌的免疫抑制因子,有良好的抗肿瘤免疫效果。IL-6 是调节免疫活性细胞因子,通过骨髓基质细胞分泌,帮助活化 β 细胞和 T 细胞的增殖,刺激造血因子、趋化因子、炎症因子产生,有效的达到促炎效果^[15]。IL-17 具有良好的致炎性,经过 Th17 细胞分泌的一种指标,经过受体对基质细胞的黏附帮助肿瘤细胞生长,所以从 IL-17 的水平中我们可以了解肿瘤对免疫应答的抑制程度。研究组 IL-17、IL-6、TGF-β 水平低于对照组 (P < 0.05),说明唑来磷酸联合地塞米松可以有效的抑制肿瘤生长。

综上所述,对多发性骨髓瘤患者治疗过程当中,唑来磷酸联合地塞米松可有效改善患者血钙、磷、TRACP-5b 水平,临床上应当进一步推广应用。

参考文献:

- [1]刘进, 何海燕, 李璐,等. 达雷妥尤单抗治疗复发/难治多发性骨髓瘤的疗效与安全性[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(01):27-32.
- [2]The effectiveness and safety of lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in real-world clinical practice: a study of the Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP-151 study)[J]. Annals of Hematology, 2020, 99(2):309-319.
- [3]胡娟娟, 聂淑敏, 高燕,等. 初诊多发性骨髓瘤患者中性粒细胞与淋巴细胞比值与免疫表型、细胞遗传学的相关性及其对预后的影响[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(12):1044-1046.
- [4]Low-dose lenalidomide and dexamethasone therapy after melphalan-prednisolone induction in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. Annals of Hematology, 2020, 99(10):2351-2356.
- [5]谷景立, 李娟, 刘俊茹,等. 大剂量美法仑与环磷酰胺、依托泊苷联合白消安预处理方案在多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植中的比较[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(9):732-737.
- [6]Ixazomib-based frontline therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma in real-life practice showed comparable efficacy and safety profile with those reported in clinical trial: a multi-center study[J]. Annals of Hematology, 2020, 99(11):2589-2598.
- [7]韩娜, 李勇华, 高颀,等. 硼替佐米联合环磷酰胺及地塞米松方案治疗多发性骨髓瘤[J]. 实用医学杂志, 2019, 035(003):440-444,448.
- [8]肖汇颖, 胡冬菊, 王永敏,等. 活血逐瘀方联合化疗治疗多发性骨髓瘤临床疗效及对机体免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, v.38(06):168-172.
- [9]张金, 李明, 赵龙,等. 86 例初诊多发性骨髓瘤患者血钙水平的临床资料分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 027(001):104-109.
- [10]钟梦君, 徐颖茜, 邢海燕,等. 靶向 BCMA 的嵌合抗原受体 T 细胞抗多发性骨髓瘤作用研究[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(10):804-811.
- [11]陈园园, 李英华, 王东梅,等. 低剂量硼替佐米为主的三联化疗在老年多发性骨髓瘤的疗效分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 028(002):535-539.
- [12]张彩英, 王霜华, 杨美洁. 持续性防损伤联合疼痛干预对多发性骨髓瘤患者院内外安全提升与疼痛控制的效果分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 027(006):1901-1906.
- 作者简介: 何至, 男, 出生年月: 1982 年 3 月, 汉族, 籍贯: 湖北监利, 政治面貌: 群众学历: 本科, 专业: 关节骨科, 毕业院校: 咸宁医学院, 工作单位及部门: 监利县人民医院骨科, 职称: 主治医师。